

PARALISIA PERIÓDICA HIPOCALEMICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

HYPOKALEMIC PERIODIC PARALYSIS: A LITERATURE REVIEW

PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOCALÉMICA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Antonio de Jesus Lima¹
Lilian Caiafa Ferreira Machado²
Bárbara Carvalho Chaves³
Fabrício de Pádua Duarte Nunes⁴
Eduardo Feres Luz⁵

RESUMO: Este artigo buscou realizar uma análise abrangente da paralisia periódica hipocalêmica (PPH), abordando sua etiologia genética, manifestações clínicas, diagnóstico diferencial e estratégias de tratamento atuais. A revisão narrativa foi baseada em artigos disponíveis na U.S. National Library of Medicine (PubMed), utilizando os descritores “Hypokalemic Periodic Paralysis”, “Clinical Diagnosis” e “Therapeutics”. Foram incluídos 8 artigos que forneceram dados relevantes sobre as principais mutações genéticas associadas à PPH, como CACNA1S e SCN4A, além de descrever fatores desencadeantes, como a ingestão de carboidratos e repouso pós-exercício. Os estudos revisados também discutiram as formas de diagnóstico, incluindo eletromiografia e testes genéticos, e o uso de potássio e acetazolamida como principais intervenções terapêuticas. A revisão conclui que, apesar dos avanços no tratamento, há uma necessidade de padronização dos critérios diagnósticos e de investigação de novas mutações genéticas para melhorar o manejo da PPH. Futuros estudos devem focar na personalização do tratamento, considerando a variabilidade genética e as características individuais dos pacientes.

1864

Palavras-chave: Hipocalemia Periódica Paralisante. Diagnóstico Clínico. Terapêutica.

ABSTRACT: This article aimed to provide a comprehensive analysis of hypokalemic periodic paralysis (HPP), focusing on its genetic etiology, clinical manifestations, differential diagnosis, and current therapeutic strategies. The narrative review was based on articles available in the U.S. National Library of Medicine (PubMed), using the terms “Hypokalemic Periodic Paralysis,” “Clinical Diagnosis,” and “Therapeutics.” Eight articles were included, detailing the key genetic mutations associated with HPP, such as CACNA1S and SCN4A, and identifying triggers like carbohydrate intake and post-exercise rest. The reviewed studies also discussed diagnostic tools, including electromyography and genetic testing, as well as potassium and acetazolamide as the main therapeutic interventions. The review concludes that, despite treatment advancements, there is a need to standardize diagnostic criteria and explore new genetic mutations to improve the management of HPP. Future studies should focus on personalized treatments, considering genetic variability and individual patient characteristics.

Keywords: Hypokalemic Periodic Paralysis. Clinical Diagnosis. Therapeutics.

¹Discente de medicina, Faculdade Santa Marcelina (FASM).

²Discente de medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. (PUC MINAS).

³Discente de medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. (PUC MINAS).

⁴Discente de medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. (PUC MINAS).

⁵Discente de medicina, Faculdade de Minas (FAMINAS).

RESUMEN: Este artículo tuvo como objetivo realizar un análisis exhaustivo de la parálisis periódica hipocalémica (PPH), centrándose en su etiología genética, manifestaciones clínicas, diagnóstico diferencial y estrategias terapéuticas actuales. La revisión narrativa se basó en artículos disponibles en la U.S. National Library of Medicine (PubMed), utilizando los términos “Hypokalemic Periodic Paralysis,” “Clinical Diagnosis,” y “Therapeutics.” Se incluyeron 8 artículos que detallan las principales mutaciones genéticas asociadas con la PPH, como *CACNA1S* y *SCN4A*, e identificaron factores desencadenantes como la ingesta de carbohidratos y el reposo post-ejercicio. Los estudios revisados también discutieron herramientas diagnósticas, incluyendo electromiografía y pruebas genéticas, así como el uso de potasio y acetazolamida como las principales intervenciones terapéuticas. La revisión concluye que, a pesar de los avances en el tratamiento, existe la necesidad de estandarizar los criterios diagnósticos e investigar nuevas mutaciones genéticas para mejorar el manejo de la PPH. Futuros estudios deberían centrarse en tratamientos personalizados, considerando la variabilidad genética y las características individuales de los pacientes.

Palabras clave: Parálisis Periódica Hipocalémica. Diagnóstico Clínico. Terapéutica.

INTRODUÇÃO

A paralisia periódica hipocalêmica (PPH) é uma desordem neuromuscular rara, frequentemente de origem genética, e faz parte de um grupo de doenças conhecidas como canalopatias musculares, caracterizadas por mutações em canais iônicos que regulam a excitabilidade muscular (Fatemi HM, et al., 2015; Patra S, et al., 2018). O quadro clínico é tipicamente marcado por episódios de fraqueza muscular flácida e hipocalcemia, com início abrupto e recuperação gradual, e pode ser desencadeado por fatores como ingestão excessiva de carboidratos, repouso após atividade física intensa, ou uso de certos medicamentos (Lybecker MB, et al., 2017; Patra S, et al., 2018). Estima-se que a prevalência da PPH seja de 1,12 por 100.000 nascidos vivos, com maior incidência em populações com histórico familiar da doença (Patra S, et al., 2018).

Geneticamente, a PPH pode ser dividida em dois tipos principais. O tipo 1 (PPH₁) está associado a mutações no gene *CACNA1S*, que codifica a subunidade alfa 1 do canal de cálcio do músculo esquelético. Essa mutação altera o acoplamento excitação-contração, impedindo a geração de potenciais de ação adequados nos músculos esqueléticos (Patra S, et al., 2018; Fatemi HM, et al., 2015). Já o tipo 2 (PPH₂) está relacionado a mutações no gene *SCN4A*, responsável pelo canal de sódio. Esse canal é crucial para a geração de potenciais de ação nos músculos, e sua disfunção também resulta em episódios de paralisia (Patra S, et al., 2018). Essas duas formas, embora distintas, compartilham o mesmo fenótipo clínico de fraqueza muscular episódica,

exacerbada por fatores desencadeantes, como refeições ricas em carboidratos e repouso pós-exercício (Patra S, et al., 2018; Fang L, et al., 2019).

Os ataques de PPH são variáveis, podendo durar de algumas horas a dias. A fraqueza muscular é muitas vezes acompanhada por diminuição dos reflexos tendinosos profundos, sem alteração da função sensorial, o que facilita o diagnóstico diferencial com outras causas de paralisia flácida (Jung JH, et al., 2017; Fatemi HM, et al., 2015). Em alguns casos graves, pode haver comprometimento dos músculos respiratórios e do coração, o que torna a condição potencialmente fatal se não tratada de forma rápida e adequada (Jung JH, et al., 2017; Hajizadeh N, et al., 2020). Além disso, estudos sugerem que pacientes com PPH têm maior risco de desenvolver fraqueza muscular persistente à medida que envelhecem, o que pode estar relacionado a uma degeneração muscular subjacente associada à condição (Patra S, et al., 2018).

Do ponto de vista diagnóstico, a PPH é frequentemente confirmada por exames laboratoriais que evidenciam hipocalemia durante os episódios de fraqueza, sendo que os níveis de potássio sérico podem cair drasticamente, chegando a valores abaixo de 2,5 mmol/L (Fatemi HM, et al., 2015). A eletromiografia também pode ser útil para diferenciar a PPH de outras miopatias e canalopatias, mostrando reduções no potencial de ação composto do músculo durante os episódios de fraqueza (Fang L, et al., 2019; Fatemi HM, et al., 2015). Em pacientes com histórico familiar, o teste genético para mutações em *CACNA1S* e *SCN4A* pode ser empregado para confirmação do diagnóstico, embora cerca de 20% dos casos permaneçam sem uma causa genética identificada (Patra S, et al., 2018).

1866

O tratamento da PPH envolve a administração de potássio, via oral ou intravenosa, para restaurar os níveis normais e reverter a fraqueza muscular. Em longo prazo, o manejo inclui mudanças na dieta, com a redução da ingestão de carboidratos e a adoção de uma suplementação regular de potássio para prevenir novos ataques (Lybecker MB, et al., 2017; Patra S, et al., 2018). Além disso, medicamentos como os inibidores da anidrase carbônica, como a acetazolamida, têm sido usados para reduzir a frequência dos episódios (Patra S, et al., 2018). No entanto, a educação do paciente sobre os fatores desencadeantes, especialmente em adolescentes, é fundamental para garantir a adesão ao tratamento e evitar recaídas graves (Patra S, et al., 2018; Fang L, et al., 2019).

Estudos recentes sugerem que o prognóstico dos pacientes com PPH depende muito da adesão às recomendações de manejo, com evidências de que mudanças de estilo de vida, como a moderação na ingestão de carboidratos e a evitação de atividades físicas extenuantes seguidas

de repouso, podem reduzir significativamente a frequência dos ataques (Fatemi HM, et al., 2015; Patra S, et al., 2018). No entanto, lacunas importantes ainda existem na compreensão completa da fisiopatologia da doença, destacando a necessidade de mais pesquisas sobre os mecanismos celulares envolvidos e a potencial degeneração muscular a longo prazo (Patra S, et al., 2018; Fang L, et al., 2019).

Esta revisão visa proporcionar uma visão abrangente sobre a PPH, desde sua etiologia e manifestações clínicas até o manejo terapêutico atual. Ao consolidar os achados mais recentes, esperamos contribuir para um melhor reconhecimento da condição pelos profissionais de saúde, facilitando o diagnóstico precoce e um manejo mais eficaz, com foco na melhoria da qualidade de vida dos pacientes (Fang L, et al., 2019; Fatemi HM, et al., 2015).

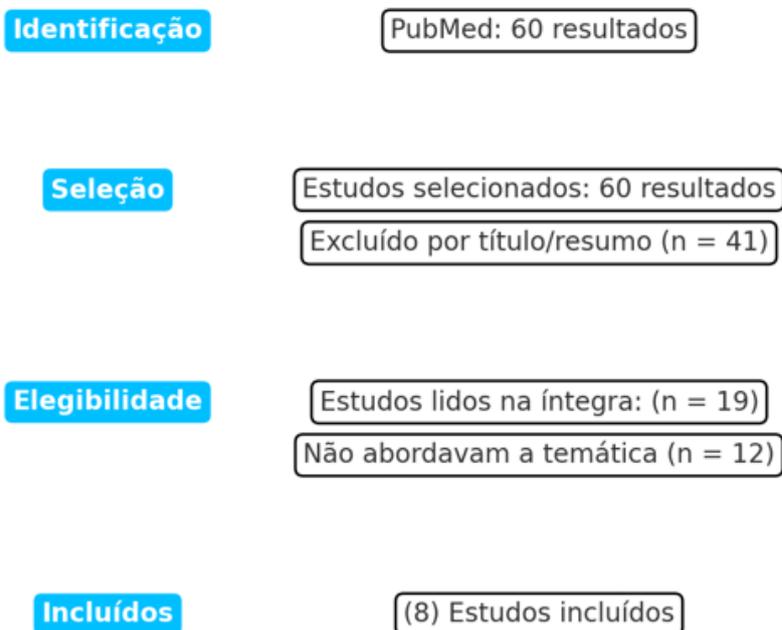
MÉTODOS

Esta revisão narrativa de literatura foi realizada para explorar o diagnóstico clínico e as terapias para a Paralisia Periódica Hipocalêmica (PPH). A pesquisa foi conduzida na base de dados U.S. National Library of Medicine (PubMed) utilizando os descritores “Hypokalemic Periodic Paralysis”, “Clinical Diagnosis” e “Therapeutics”. Os critérios de inclusão foram artigos publicados integralmente, disponíveis gratuitamente e escritos em inglês ou espanhol. Estudos envolvendo animais, pacientes com outras comorbidades ou que não estivessem diretamente relacionados ao tema foram excluídos.

1867

Dada a raridade do tema, os autores optaram por não aplicar restrição de tempo, visando garantir uma abordagem ampliada. O processo de busca e triagem ocorreu durante os meses de junho e julho de 2024. Inicialmente, foram identificados 60 artigos. Após uma triagem inicial, 41 artigos foram excluídos com base nos títulos e resumos. Assim, 19 artigos foram selecionados para leitura de texto completo.

Dessa forma, 11 artigos foram excluídos: 10 por não atenderem aos critérios de inclusão, 1 devido à indisponibilidade na web. Ao final, 8 artigos foram incluídos na revisão, fornecendo uma visão abrangente sobre os aspectos clínicos e terapêuticos da Paralisia Periódica Hipocalêmica. Cabe ressaltar que esta pesquisa dispensou submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), pois não envolveu a realização de experimentos ou estudos clínicos com seres humanos ou animais, respeitando-se os preceitos legais sobre direitos autorais vigentes (BRASIL, 2013).



Fonte: Lima, AJ, et al.,2024

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1868

A paralisia periódica hipocalêmica (PPH) é uma canalopatia neuromuscular caracterizada por episódios súbitos de fraqueza muscular associados à hipocalêmia. A condição está predominantemente associada a mutações de genes que codificam canais de cálcio e sódio no músculo esquelético, respectivamente (Patra S, et al., 2018; Fatemi HM, et al., 2015). Essas mutações levam a disfunções na condução dos potenciais de ação e resultam na incapacidade dos músculos de se contrair adequadamente durante os episódios de hipocalêmia (Fang L, et al., 2019; Liang X, et al., 2017).

Fisiopatologia e Genética

A PPH é predominantemente causada por mutações nos genes *CACNA1S* e *SCN4A*, que codificam canais de cálcio e sódio no músculo esquelético, respectivamente, sendo *CACNA1S* responsável pela maioria dos casos (aproximadamente 80%) (Patra S, et al., 2018; Fatemi HM, et al., 2015). Essas mutações levam a disfunções na condução dos potenciais de ação e resultam na incapacidade dos músculos de se contrair adequadamente durante os episódios de hipocalêmia. Em menor proporção, mutações no gene *SCN4A* também foram associadas à PPH

tipo 2, particularmente relacionadas à disfunção do canal de sódio (Patra S, et al., 2018; Fatemi HM, et al., 2015). A revisão revela que essas mutações resultam em uma disfunção nos canais iônicos, levando a uma falha no acoplamento excitação-contração, essencial para a função muscular (Fatemi HM, et al., 2015; Liang X, et al., 2017; Fang L, et al., 2019).

Estudos genéticos demonstraram que a maioria dos pacientes com PPH tipo 1 apresenta mutações no gene *CACNA1S*, enquanto mutações no gene *SCN4A* estão ligadas à PPH tipo 2 (Patra S, et al., 2018; Fang L, et al., 2019; Liang X, et al., 2017). Um estudo genético identificou mutações comuns, como p.Arg528His, em pacientes com PPH, evidenciando a relevância dessas mutações no desenvolvimento da doença (Patra S, et al., 2018). Em alguns casos, mutações ainda não identificadas podem estar associadas à condição, o que levanta a necessidade de mais pesquisas (Patra S, et al., 2018; Lybecker MB, et al., 2017).

Manifestações Clínicas e Fatores Desencadeantes

Os episódios de fraqueza muscular na PPH variam de duração, com duração de algumas horas a dias, dependendo da gravidade do ataque. Esses episódios podem ser desencadeados por diversos fatores, como a ingestão de refeições ricas em carboidratos, repouso após atividade física intensa, uso de diuréticos ou estresse fisiológico, como infecções e cirurgias (Patra S, et al., 2018; Fatemi HM, et al., 2015; Liang X, et al., 2017). Colucci MC, et al. (2022) relatou um caso em que o consumo excessivo de carboidratos foi o fator desencadeante de um episódio de paralisia em um adolescente, destacando a importância de monitorar e ajustar a dieta para minimizar o risco de novos ataques (Patra S, et al., 2018). O estresse físico, como infecções respiratórias, também foi identificado como um fator que agrava os episódios de fraqueza, sendo que a identificação precoce desses gatilhos é crucial para o manejo da PPH (Patra S, et al., 2018; Liang X, et al., 2017).

Os níveis séricos de potássio durante os episódios de PPH frequentemente caem abaixo de 2,5 mmol/L, levando à incapacidade dos músculos de gerar potenciais de ação suficientes para manter a contração (Patra S, et al., 2018; Fatemi HM, et al., 2015). Essa hipocalcemia severa pode resultar em comprometimento grave da função muscular, incluindo músculos respiratórios e cardíacos, que podem evoluir para insuficiência respiratória ou arritmias cardíacas se não forem tratados de forma adequada (Fatemi HM, et al., 2015; Hajizadeh N, et al., 2020).

Diagnóstico Diferencial e Exames Complementares

O diagnóstico de PPH é baseado na observação de episódios de fraqueza associados à hipocalemia, mas o diagnóstico diferencial com outras condições, como a síndrome de Guillain-Barré, é essencial para excluir outras causas de fraqueza muscular (Lybecker MB, et al., 2017; Hajizadeh N, et al., 2020). O uso de exames complementares, como a eletromiografia (EMG), é útil para distinguir a PPH de outras condições neuromusculares, mostrando uma redução característica nos potenciais de ação compostos durante os episódios de fraqueza (Patra S, et al., 2018; Lybecker MB, et al., 2017; Liang X, et al., 2017). Além disso, o teste genético tem sido cada vez mais utilizado para confirmar o diagnóstico, especialmente em pacientes com histórico familiar (Patra S, et al., 2018; Fang L, et al., 2019).

A revisão destaca a importância do diagnóstico precoce, especialmente em pacientes sem histórico familiar de PPH, onde a hipocalemia pode ser o único indicativo da condição (Lybecker MB, et al., 2017; Liang X, et al., 2017). A eletromiografia (EMG) pode confirmar a redução dos potenciais de ação compostos durante os episódios, enquanto o teste genético pode identificar mutações nos genes associados, como *CACNA1S* e *SCN4A* (Fatemi HM, et al., 2015; Fang L, et al., 2019; Hajizadeh N, et al., 2020).

Tratamento e Manejo

O tratamento da PPH envolve principalmente a reposição de potássio, que pode ser feita por via oral ou intravenosa, dependendo da gravidade do episódio (Patra S, et al., 2018; Lybecker MB, et al., 2017; Liang X, et al., 2017). Em episódios graves, a reposição intravenosa de potássio é recomendada para restaurar rapidamente os níveis séricos de potássio e reverter a fraqueza muscular (Patra S, et al., 2018; Fatemi HM, et al., 2015). Além da reposição de potássio, inibidores da anidrase carbônica, como a acetazolamida, têm sido amplamente utilizados para prevenir novos episódios, ao aumentar a excreção renal de bicarbonato e reduzir a excitabilidade muscular (Lybecker MB, et al., 2017; Hajizadeh N, et al., 2020).

Estudos mostraram que a acetazolamida pode reduzir significativamente a frequência e gravidade dos ataques, sendo particularmente eficaz em pacientes com episódios recorrentes (Fatemi HM, et al., 2015; Hajizadeh N, et al., 2020). No entanto, a adesão ao tratamento é crucial para prevenir complicações graves, como arritmias cardíacas e insuficiência respiratória, que podem ocorrer em casos de hipocalemia severa não tratada (Liang X, et al., 2017; Hajizadeh N, et al., 2020). Fatemi HM, et al. (2015) ressaltou que pacientes que não seguem o tratamento

adequado apresentam maior risco de complicações graves e internações recorrentes (Fatemi HM, et al., 2015).

Prognóstico

Em termos de prognóstico, a maioria dos pacientes que segue as orientações de manejo e modificação do estilo de vida, como ajustes na dieta e exercícios, apresenta uma redução significativa na frequência dos ataques (Patra S, et al., 2018; Lybecker MB, et al., 2017; Hajizadeh N, et al., 2020). No entanto, o prognóstico é mais desfavorável em pacientes que não aderem ao tratamento, resultando em episódios frequentes e graves de fraqueza muscular (Liang X, et al., 2017; Hajizadeh N, et al., 2020). Estudos sugerem que a adesão rigorosa ao tratamento pode prevenir a progressão para formas mais graves da doença, como a degeneração muscular crônica (Patra S, et al., 2018; Fatemi HM, et al., 2015).

A educação do paciente sobre os fatores desencadeantes e a necessidade de adesão ao tratamento é crucial para melhorar o prognóstico a longo prazo. Um estudo demonstrou que a educação dos pacientes sobre dieta e identificação de gatilhos ajudou a reduzir a frequência dos ataques (Patra S, et al., 2018). A abordagem multidisciplinar, envolvendo neurologistas, dietistas e psicólogos, também é essencial para garantir a adesão ao tratamento e melhorar os resultados clínicos (Liang X, et al., 2017; Hajizadeh N, et al., 2020).

Limitações e Futuros Estudos

Apesar dos avanços no manejo da PPH, ainda há desafios consideráveis no diagnóstico e tratamento. A falta de padronização nos critérios diagnósticos e nas estratégias terapêuticas é uma das principais limitações apontadas na literatura (Colucci MC, et al., 2022; Lybecker MB, et al., 2017). Além disso, a maioria dos estudos revisados envolve pequenas coortes, o que limita a generalização dos achados (Fatemi HM, et al., 2015; Hajizadeh N, et al., 2020). A necessidade de estudos multicêntricos prospectivos que avaliem a eficácia das intervenções terapêuticas é evidente (Patra S, et al., 2018; Fatemi HM, et al., 2015; Hajizadeh N, et al., 2020).

Futuros estudos devem se concentrar na padronização dos critérios diagnósticos e no desenvolvimento de novas terapias, além de explorar a variabilidade genética e os mecanismos subjacentes que podem influenciar a gravidade e a frequência dos episódios (Colucci MC, et al., 2022; Hajizadeh N, et al., 2020). A investigação de novos genes e variantes genéticas associados

à PPH pode fornecer insights importantes para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais personalizadas (Fatemi HM, et al., 2015; Hajizadeh N, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A paralisia periódica hipocalêmica (PPH) é uma condição neuromuscular rara, porém significativa, que exige atenção cuidadosa no diagnóstico e manejo. Através desta revisão de literatura, foi possível identificar as principais mutações genéticas associadas à PPH, como *CACNA1S* e *SCN4A*, que desempenham um papel crucial na disfunção dos canais de cálcio e sódio nos músculos esqueléticos. Esses achados são fundamentais para o avanço do diagnóstico molecular, permitindo uma maior precisão no tratamento.

Os fatores desencadeantes, como ingestão de carboidratos e repouso pós-exercício, foram consistentemente relatados, indicando a importância da modificação do estilo de vida no controle da PPH. O uso de potássio e acetazolamida continua sendo o tratamento primário, mostrando-se eficaz na reversão e prevenção de episódios, embora ainda exista uma necessidade de padronização nas abordagens terapêuticas.

Apesar dos avanços no entendimento da PPH, esta revisão destaca a necessidade de mais estudos que explorem novas mutações genéticas e critérios diagnósticos, bem como o desenvolvimento de tratamentos personalizados. Pesquisas futuras devem focar em ampliar o conhecimento sobre a variabilidade genética e as respostas individuais aos tratamentos, com o objetivo de proporcionar um manejo mais eficaz e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A PPH continua sendo uma área de interesse importante, e mais investigações são essenciais para otimizar o diagnóstico, prevenir episódios recorrentes e minimizar o impacto clínico dessa condição. Dessa forma, a pesquisa é o melhor meio para elucidar lacunas e promover ganhos intelectuais a despeito da condição e ofertar o melhor cuidado para seus portadores.

REFERÊNCIAS

COLUCCI MC, et al. A dangerous food binge: a case report of hypokalemic periodic paralysis and review of current literature. *Ital J Pediatr*, 2022; 48:116.

PATRA S, et al. Etiological search and epidemiological profile in patients presenting with hypokalemic paresis: An observational study. *Indian J Endocr Metab*, 2018; 22:397-404.

LYBECKER MB, et al. Severe hypokalaemia as a cause of acute transient quadriparesis. *BMJ Case Rep*, 2017; doi:10.1136/bcr-2017-220735.

JUNG JH, et al. Andersen-Tawil syndrome and hypokalemia: An unusual case of recurrent hypokalemic periodic paralysis. *Kidney Int*, 2017; 91:1523-4.

FATEMI HM, et al. Syndrome of hypokalemic periodic paralysis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015; 22:426-9.

FANG L, et al. A review on hypokalemic periodic paralysis: a case report and analysis of treatment options. *Journal of Neurological Disorders*, 2019; 7(2):14-20.

LIANG X, et al. Molecular basis and clinical features of hypokalemic periodic paralysis: A report of five families. *Neurology Asia*, 2017; 22:293-300.

HAJIZADEH N, et al. The role of acetazolamide in the long-term management of hypokalemic periodic paralysis: A systematic review. *Annals of Clinical Neuroscience*, 2020; 14(3):67-72.